

No English title available .

Patent Number: DE4242015

Publication date: 1993-10-07

Inventor(s): RADEMACHER KARL H DR (DE)

Applicant(s): SEBAPHARMA GMBH & CO (DE)

Requested
Patent: ☐ DE4242015Application
Number: DE19924242015 19921212Priority Number
(s): DE19924242015 19921212; DE19924210891 19920402IPC A61L15/26; A61L15/44; A61F13/02; C08L75/04; C08J9/02; C08J9/40; C08G18/10;
Classification: C08G18/76; A61K9/70; A61L15/28; C08J9/08EC Classification: A61L15/22M, A61L15/38, A61L15/40, A61L15/42E, A61L15/44Equivalents: ☐ EP0633789 (WO9319789), B1, JP3252910B2, JP7508429T, ☐ WO9319789

Abstract

A wound dressing, wound plaster or carrier matrix is composed of a biocompatible, open-pore polyurethane foam and of an embedded hydrogel made of guar gum, as well as if necessary other additives. The guar gum, as well as the other available additives, if required, are foamed together in situ while water is reacted with hydrophilic polyurethane prepolymers based on toluol diisocyanate (TDI) and/or methylene diphenyl diisocyanate (MDI). The water absorption capacity of the finished product is lower than three times its initial weight.

Data supplied from the esp@cenet database - I2



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 42 42 015 A 1**

⑳ Aktenzeichen: P 42 42 015.6
㉑ Anmeldetag: 12. 12. 92
㉒ Offenlegungstag: 7. 10. 93

㉓ Int. Cl.⁵:
A 61 L 15/26
A 61 L 15/44
A 61 F 13/02
C 08 L 75/04
C 08 J 9/02
C 08 J 9/40
C 08 G 18/10
C 08 G 18/76
A 61 K 9/70
// A 61 L 15/28, C 08 J
9/08 (C 08 G 18/10,
101:00, C 08 L 5:00,
1:02, 1:08, 89:00)

DE 42 42 015 A 1

③① Innere Priorität: ③② ③③ ③①
02.04.92 DE 42 10 891.8

⑦① Anmelder:
Sebapharma GmbH & Co, 5407 Boppard, DE

⑦④ Vertreter:
von Kreisler, A., Dipl.-Chem.; Selting, G., Dipl.-Ing.;
Werner, H., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Fues, J.,
Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Böckmann gen. Dallmeyer,
G., Dipl.-Ing.; Hilleringmann, J., Dipl.-Ing.; Jönsson,
H., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Meyers, H., Dipl.-Chem.
Dr.rer.nat., Pat.-Anwälte, 50667 Köln

⑦② Erfinder:
Rademacher, Karl H., Dr., 3000 Hannover, DE

⑤④ Wundverband, Wundauflage oder Trägermatrix

⑤⑦ Der Wundverband, die Wundauflage oder Trägermatrix, bestehend aus einem bioverträglichen, offenporigen Polyurethanschaum und einem eingelagerten Hydrogel aus Guar gum sowie gegebenenfalls weiteren Zusatzstoffen enthält das Guar gum sowie die gegebenenfalls vorhandenen weiteren Zusatzstoffe in situ miteingeschäumt bei der Umsetzung von Wasser mit hydrophilen Polyurethan-Präpolymeren auf Basis von Toluoldiisocyanat (TDI) und/oder Methylendiphenyldiisocyanat (MDI), wobei die Wasseraufnahmekapazität des fertigen Produktes unter dem 3fachen des Ausgangsgewichtes liegt.

DE 42 42 015 A 1

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Wundverbände, Wundauflagen oder Trägermatrices, bestehend aus einem bioverträglichen offenporigen Polyurethanschäum und einem eingelagerten Hydrogel aus Guar gum sowie gegebenenfalls weiteren Zusatzstoffen sowie Verfahren zur Herstellung derselben, wobei das Guar gum sowie die gegebenenfalls vorhandenen weiteren Zusatzstoffe in situ miteingeschäumt wurden bei der Umsetzung von Wasser mit hydrophilen Polyurethan-Prepolymeren auf Basis von Toluoldiisocyanat (TDI) und/oder Methyldiphenyldiisocyanat (MDI).

Aus der WO 92/03172 der Anmelderin ist ein Wundauflagensystem bekannt, welches unter anderem auch aus einem bioverträglichen offenporigen Polyurethanschäum und einem eingelagerten Hydrogel aus Guar gum sowie gegebenenfalls weiteren Zusatzstoffen besteht. Dabei wird, ausgehend von einem vorgefertigten Polyurethanschäum, eine Lösung von Guar gum mit breiiger Konsistenz aufgetragen und danach durch Borat-Ionen verfestigt. Dieses Wundauflagensystem hat sich im Prinzip bewährt, jedoch erfordert es in der Herstellung eine Reihe von Schritten, die der genauen Überwachung bedürfen, um Qualitätsschwankungen zu vermeiden. Weiterhin hat sich gezeigt, daß das mit Borat verfestigte Guar gum nur eine beschränkte Haftfestigkeit auf und im Polyurethanschäum aufweist und daher bei stärkere mechanischer Belastung zur Abtrennung führt.

Aus der US-A-5,065,752 sind hydrophile Schaumbereitungen für medizinische Zwecke beschrieben, welche hohe Wassermengen aufnehmen sollen. Sie werden hergestellt, in dem gekappte Isocyanatpolyether Prepolymere und polymere hydrophile Mittel, die Wasser aufnehmen können und weitere Zusatzmittel miteinander geschäumt werden, wobei von vornherein eine klebende Komponente vorhanden ist, die auch später für die Klebrigkeit des Materials sorgt. Bei der Herstellung dieser Produkte können kleinen Mengen von Additiven zugesetzt werden, wie Methylcellulose, Guar gum, Pectin, Karaya gum, Chitosan, Agar, Akazienpulver, Carrageen, Gelatine und Kombinationen hiervon. Die Menge darf jedoch keinesfalls so groß sein, daß dadurch die Wasseraufnahmekapazität des fertigen Schaums unter das 3fache des Gewichtes sinkt; vgl. Spalte 7, Zeilen 41 bis 50. Vorzugsweise sollen die fertige Schäume mindestens das 50fache ihres Gewichtes an Wasser aufnehmen können; vgl. Spalte 6, Zeile 50 bis Spalte 7, Zeile 2.

Die Erfindung hat sich somit die Aufgabe gestellt, das Wundauflagensystem gemäß WO 92/03172 weiter zu verbessern und seine Herstellung so zu vereinfachen, daß die Herstellung auch in großen Mengen zuverlässig und reproduzierbar erfolgen kann. Dabei ist jedoch darauf zu achten, daß die Wasseraufnahmekapazität des fertigen Produktes unter dem 3fachen des Ausgangsgewichtes liegt. Vorzugsweise soll die Wasseraufnahmekapazität sogar nur beim 1- bis 2fachen des Ausgangsgewichtes liegen. Die Wundverbände, Wundauflagen und Trägermatrixe gemäß der vorliegenden Erfindung sollen somit keinesfalls ein Austrocknen der Wunden bewirken, sondern in ähnlicher Weise wie natürliche Wundverschlüsse ein Gleichgewicht herstellen zwischen Feuchtigkeitsabgabe und Feuchtigkeitsaufnahme. Sobald ein Wundverband eine hohe Wasseraufnahmekapazität hat, führt dies zum Austrocknen der Wunde. Sofern der Wundverband keine ausreichende Wasserdampfdurchlässigkeit aufweist, führt dies zur Ansamm-

lung von Flüssigkeit, die sich unter anderem durch sehr unangenehmen Geruch bemerkbar macht.

Diese Aufgabe kann überraschend einfach gelöst werden dadurch, daß das Guar gum sowie die gegebenenfalls vorhandenen weiteren Zusatzstoffe in situ mit eingeschäumt wurden bei der Umsetzung von Wasser mit hydrophilen Polyurethan-Prepolymeren auf Basis von Toluoldiisocyanat (TDI) und/oder Methyldiphenyldiisocyanat (MDI), wobei die Menge an Guar gum so hoch gewählt wird, das die Wasseraufnahmekapazität des fertigen Produktes unter dem 3fachen des Ausgangsgewichtes liegt.

Die Herstellung dieser Wundverbände, Wundauflagen und Trägermatrices erfolgt somit dadurch, daß der Polyurethanschäum hergestellt wird aus mit Wasser schäumbaren hydrophilen Polyurethan-Prepolymeren auf Basis von Toluoldiisocyanat (TDI) und/oder Methyldiphenyldiisocyanat (MDI) in Gegenwart von ausreichenden Mengen an gelöstem Guar gum sowie gegebenenfalls Tensiden und/oder weiteren Zusatzstoffen, so daß die Wasseraufnahmekapazität des fertigen Produktes unter dem 3fachen, vorzugsweise nur dem 1- bis 2fachen des Ausgangsgewichtes liegt.

Als Zusatzstoffe kommen insbesondere in Frage Kollagen, Kollagenderivate, Cellulose, Cellulosederivate, Agar oder andere gebildende Polysaccharide und Gemische derselben. Die Mengen liegen meistens bis zu 5% in der wäßrigen Lösung. Weiterhin kommen in Frage die Wundheilung fördernde Peptide, bakterizide, antimykotische Substanzen und Gemische derselben. Schließlich kommen in Frage Enzyme, biologisch aktive Peptide wie zum Beispiel Oligopeptide des Kollagens oder des Fibronectins, autolog gezüchtete Zellverbände oder lebende Hautzellen. Diese Stoffe und Zellen werden vorzugsweise an die Oberfläche der Wundaufgabe mittels inerter Trägermaterialien wie zum Beispiel Perlc ellulose bzw. Sepharose gebunden. In einem separaten Schritt werden zunächst an die Perlc ellulose bzw. Sepharose die genannten Stoffe bzw. Zellen in bekannter Weise immobilisiert und dann an die Oberfläche der Wundaufgabe fest gebunden. Die Bindung der beladenen Perlc ellulose- bzw. Sepharosemikrokugeln erfolgt vorzugsweise über das für die Herstellung des Schaumes bereits verwendete Polyurethan-Prepolymere. Dieses Prepolymere wird zum Beispiel punktförmig auf die Oberfläche der fertigen Wundaufgabe aufgetragen, und unmittelbar danach die beladenen Perlc ellulose- bzw. Sepharosemikrokugeln, die an die Oberfläche des frisch aufgetragenen Prepolymeren anpolymerisiert werden. Die halbkugelförmig nach außen zeigenden Mikrokugeln tragen die an sie gebundene biologische Aktivität, die im Wundgebiet ungehindert zur Wirkung kommen kann.

Die Polyurethan-Prepolymere auf Basis von Toluoldiisocyanat (TDI) und/oder Methyldiphenyldiisocyanat (MDI) sind bekannt und werden beispielsweise von den Firmen Grace & Co. sowie Rexolin Chemicals AB unter der Bezeichnung Hypol® hergestellt und vertrieben. Diese Prepolymere werden im allgemeinen mit Wasser etwa im Verhältnis 1 : 1 vermischt, wobei durch Art und Menge der Zusatzstoffe — insbesondere Detergenzien — Porengröße, Porenform und mechanische Eigenschaften des Schaumes gesteuert werden können. Die so erhaltenen Polyurethanschäume können vor allem ohne toxische Katalysatoren und sonstige unerwünschte Beimengen hergestellt werden, so daß sie prinzipiell gut geeignet sind, auch als Verbandstoffe eingesetzt zu werden. Erfindungsgemäß werden diese

Schäume erstmals hergestellt in Gegenwart von gelöstem Guar gum sowie gegebenenfalls Tensiden und/oder weiteren Zusatzstoffen. Guar gum ist ein Peptidomannan, welches mit Wasser viskose, wäßrige Lösungen bildet, die bisher nur durch Zugabe einer Boratlösung in ein mechanisch stabiles Hydrogel überführt werden konnten. Erfindungsgemäß kann auf den Zusatz von Borat verzichtet werden. Die erfindungsgemäßen Produkte bestehen aus einem miteinander verwobenen und vernetzten Schaum aus Polyurethan und Guar gum. Der so erhaltene Schaum hat gegenüber Schäumen ohne Guar gum ein höheres Wasserrückhaltevermögen. Das gleiche gilt für Guar gum, welches mit Borat zum Hydrogel gefällt worden ist. Die erfindungsgemäßen Produkte sind somit in der Lage, bezogen auf ihr Eigengewicht relativ viel Wasser zu binden und dabei dennoch eine ausreichende mechanische Stabilität aufzuweisen. Im Gegensatz zu dem Wundauflagensystem gemäß WO 92/03172 ist es auch nicht möglich, das Hydrogel aus Guar gum mechanisch von dem Schaum zu trennen, so daß die mechanische Beanspruchbarkeit verbessert ist.

Das hohe Wasserrückhaltevermögen führt dazu, daß auch die fertigen Produkte im allgemeinen noch hohe Wassermengen enthalten. Die fertigen Produkte haben somit nur eine geringe Wasseraufnahmekapazität, die unter dem 3fachen, vorzugsweise unter dem 1- bis 2fachen des Ausgangsgewichtes liegt.

Der Gehalt an Guar gum ist in weiten Grenzen variabel. Zwischen 0,1 und 15%, vorzugsweise 1 bis 5% Guar gum, bezogen auf das Präpolymere, ergibt hervorragende Produkte. Gegenüber dem Wundauflagensystem gemäß WO 92/03172 fühlen sich die erfindungsgemäßen Produkte weicher und zarter an, obwohl sie bei mechanischer Beanspruchung stabiler sind als die Produkte nach dem Stand der Technik.

Durch bioverträgliche Detergenzien können Porengröße, Porenform, Wandstärke und sonstige Eigenschaften der fertigen, Guar gum enthaltenden Polyurethanschäume variiert werden. Mengen von 1 bis 3% haben sich besonders bewährt. Auch die weiteren Zusatzstoffe haben Einfluß auf die endgültige Erscheinungsform des Schaumes, jedoch läßt sich dieses leicht regulieren und gut steuern.

Ein wesentlicher überraschender Vorteil der erfindungsgemäßen Produkte ist die Sterilisierbarkeit mit Gammastrahlen im feuchten Zustand ohne Verlust der Geleigenschaften. Bei der Sterilisierung mit Gammastrahlen von Guar gum, welches mit Borat zum Hydrogel gefällt worden ist, erfolgt eine stets unerwünschte Verflüssigung des Hydrogels.

Gewünschtenfalls können die erfindungsgemäßen Produkte in feuchtem, trockenem oder angetrocknetem Zustand gelagert und angewendet werden. Durch eine gegebenenfalls vorhandene Folie kann erreicht werden, daß die Oberfläche wasserundurchlässig ist, aber gas- und wasserdampfdurchlässig bleibt.

Sofern als Zusatzstoffe Kollagen, Kollagenderivate, Cellulose, Cellulosederivate, Agar oder andere gelbildende Polysaccharide und Gemische derselben verwendet werden, können weitere Verbesserungen erzielt werden. Insbesondere bei Zusatz von Kollagen und Kollagenderivaten erhält man noch weichere Produkte bei gleicher mechanischer Festigkeit.

Sofern als Zusatzstoffe die Wundheilung fördernde Peptide, bakterizide, antimykotische Substanzen und Gemische derselben verwendet werden, sind diese in der Lage, auch aus dem Inneren des erfindungsgemäß

hergestellten Schaumes herauszudiffundieren und wirksam zu werden. Werden als Zusatzstoffe Enzyme, biologisch aktive Peptide, autolog gezüchtete Zellverbände oder lebende Hautzellen verwendet, so werden diese Zusatzstoffe vorzugsweise an die Oberfläche der Wundauflage über inerte Trägermaterialien mittels des zur Herstellung des Wundauflagenschaumes benutzten Präpolymeren fest angebunden.

Die erfindungsgemäßen Wundverbände, Wundauflagen und Trägermatrices können in üblicher Weise auf dem Körper aufgebracht werden, beispielsweise mit Hilfe eines Mullverbandes, Klebestreifen oder selbstklebenden Flächen auf Teilen der der Haut zugewandten Seite des Materials.

Prinzipiell ist es aber auch möglich gemäß US-A-5,065,752 schon ein klebende Komponente beizufügen, so daß selbstklebende Schäume entstehen.

In den nachfolgenden Beispielen ist die Herstellung einer erfindungsgemäßen Wundauflage näher erläutert.

Zunächst wird eine etwa 2%-ige Lösung eines nicht ionischen Detergens (Pluriol PE 6800/BASF) hergestellt. In 10 l dieser Lösung werden 760 g Guar gum-Pulver so eingerührt, daß ein homogenes Hydrogel entsteht. Dieses Hydrogel wird mit einem handelsüblichen Polyurethan-Präpolymer auf Basis von Toluoldiisocyanat (TDI) in einem Niederdruckmischkopf vermischt und in einer Form ausgeschäumt. Der so entstehende Schaumblock aus Guar gum in Polyurethan wird in ca. 4 mm dicke Wundauflagen zerschnitten.

Dieser Schaum kann in dieser Form oder in teilweise oder ganz getrockneter Form zur Anwendung kommen. Er ist mechanisch stabil, fühlt sich aber sehr weich und zart an. Er hat im allgemeinen eine Wasseraufnahmekapazität unter dem 3fachen des Ausgangsgewichtes und ein sehr gutes Wasserhaltevermögen. Sofern die Wasseraufnahmekapazität des stärker getrockneten Materials mehr als das 3fache beträgt, ist darauf zu achten, daß das fertige Produkt keinesfalls so stark getrocknet wird. Durch den Gehalt an Guar gum ist das Wasserhaltevermögen so hoch, daß keine ungewollte, nachträgliche Austrocknung stattfindet. Weiterhin ist zu beachten, daß bei Kompressionsverbänden die Wasseraufnahmekapazität der Wundauflage um das 1- bis 2fache herabgesetzt wird. Die Wundauflage unter einem Kompressionsverband hat somit in der Praxis eine geringere Wasseraufnahmekapazität als der nicht komprimierte Wundverband. Eine geringfügige Übertrocknung und damit unerwünschte Erhöhung der Wasseraufnahmekapazität des Wundverbandes führt somit bei Kompressionsverbänden noch nicht zu der unerwünschten Austrocknung der Wunde, sowie zum unnötigen Verbrauch von körpereigenen, für die Wundheilung essentiellen Stoffen aus dem Wundbereich. Angestrebt wird somit im Wundgebiet ein Gleichgewicht zwischen dem Wundexudat (körpereigene Flüssigkeit) und der in der Wundauflage befindlichen Feuchtigkeit, und daß über einen längeren Zeitraum von einigen Tagen.

Eine bevorzugte Rezeptur hat somit folgende Zusammensetzung: Es wird eine wäßrige Lösung hergestellt aus 1,8% Guar gum, 2,5% Pluronic 6800 (ein Tensid der BASF) und 0,1% Kollagen. 1,5 Teile dieser Lösung werden mit einem Teil Hypol in einen Mischkopf geleitet, hier intensiv vermischt und in eine Form zur Schaumbildung geleitet. Die Konzentration an Guar gum wird meist im Bereich zwischen 1 und 5% gewählt. Niedrigere Konzentration als 0,1% führen zu Produkten mit zu hoher Wasseraufnahmekapazität. Konzentrationen von über 5% sind im allgemeinen wegen der

hohen Viskosität schwerer handzuhaben. Die Viskosität und die Eigenschaften der Produkte hängen aber auch von weiteren Komponenten wie Kollagen ab, so daß es möglich ist, die gewünschten Eigenschaften des fertigen Wundverbandes auch den jeweiligen speziellen Anforderungen anzupassen. Sofern weitere für die Wundheilung wichtige Stoffe zugesetzt werden, können diese gelöst oder suspendiert zugesetzt werden.

Die Trocknung des fertigen Produktes erfolgt im allgemeinen nur teilweise, so daß noch eine erhebliche Menge von Wasser im Produkt bleibt. Feuchtigkeitsgehalte zwischen 20 und 60% sorgen im allgemeinen dafür, daß auch trockene Wunden von vornherein zu einem ausreichend feuchten Wundmilieu führen.

Die Porigkeit des Schaums ist im allgemeinen gleichmäßig und überwiegend offen. Durch den Zusatz von wäßriger Kollagenlösung erhält man einen Schaum, der bei gleichen mechanischen Eigenschaften sich noch weicher und zarter anfühlt.

Bei Wiederholung des Versuches unter Zusatz der antimykotischen Substanz Clotrimazol entsteht ein Schaum, der auch in Fingerhutform zur Anwendung kommen kann und — auf Fingerspitzen oder Zehenspitzen gesteckt — zur Behandlung von Nagelmykosen geeignet ist. Durch die Einwirkung des schlecht löslichen Clotrimazols über 24 Stunden und länger kann der Wirkstoff in die tieferen Bereiche des Nagelbettes eindiffundieren und seine Wirkung entfalten.

Patentansprüche

1. Wundverband, Wundauflage oder Trägermatrix, bestehend aus einem bioverträglichen, offenporigen Polyurethanschaum und einem eingelagerten Hydrogel aus Guar gum sowie gegebenenfalls weiteren Zusatzstoffen, wobei das Guar gum sowie die gegebenenfalls vorhandenen weiteren Zusatzstoffe in situ miteingeschäumt wurden bei der Umsetzung von Wasser mit hydrophilen Polyurethan-Präpolymeren auf Basis von Toluoldiisocyanat (TDI) und/oder Methylendiphenyldiisocyanat (MDI), dadurch gekennzeichnet, daß die Wasseraufnahmekapazität des fertigen Produktes unter dem 3fachen des Ausgangsgewichts liegt.
2. Wundverband, Wundauflage oder Trägermatrix gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die weiteren Zusatzstoffe Kollagen, Kollagenderivate, Cellulose, Cellulosederivate, Agar oder andere gelbildende Polysaccharide und Gemische derselben sind.
3. Wundverband, Wundauflage oder Trägermatrix gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Zusatzstoffe die Wundheilung fördernde Peptide, bakterizide, antimykotische Substanzen und Gemische derselben sind.
4. Wundverband, Wundauflage oder Trägermatrix gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Zusatzstoffe immobilisierte Enzyme, autolog gezüchtete Zellverbände oder lebende Hautzellen sind.
5. Wundverband, Wundauflage oder Trägermatrix gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß Enzyme, biologisch aktive Peptide, autolog gezüchtete Zellverbände oder lebende Hautzellen, gebunden an inerte Trägerpartikel, über diese nachträglich an die Oberfläche fest gebunden sind.
6. Wundverband, Wundauflage oder Trägermatrix

gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die der Wunde abgewandte Seite abgedeckt ist mit einer wasserundurchlässigen, aber gas- und wasserdampfdurchlässigen Schicht.

7. Verfahren zur Herstellung von Wundverbänden, Wundauflagen oder Trägermatrices, bestehend aus einem bioverträglichen, offenporigen Polyurethanschaum und einem eingelagerten Hydrogel aus Guar gum, wobei der Polyurethanschaum hergestellt wird aus mit Wasser schäumbaren hydrophilen Polyurethan-Präpolymeren auf Basis von Toluoldiisocyanat (TDI) und/oder Methylendiphenyldiisocyanat (MDI) in Gegenwart von gelöstem Guar gum sowie gegebenenfalls Tensiden und/oder weiteren Zusatzstoffen, dadurch gekennzeichnet, daß die Menge an Guar gum so hoch gewählt wird, daß die Wasseraufnahmekapazität des fertigen Produktes unter dem 3fachen des Ausgangsgewichts liegt.

8. Verfahren gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß als weitere Zusatzstoffe verwendet werden Kollagen, Kollagenderivate, Cellulose, Cellulosederivate, Agar oder andere gelbildende Polysaccharide und Gemische derselben.

9. Verfahren gemäß Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß als Zusatzstoffe verwendet werden die Wundheilung fördernde Peptide, bakterizide, antimykotische Substanzen und Gemische derselben.

10. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 7 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß als Zusatzstoffe verwendet werden immobilisierte Enzyme, autolog gezüchtete Zellverbände oder lebende Hautzellen.

11. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 7 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß immobilisierte Enzyme, biologisch aktive Peptide, autolog gezüchtete Zellverbände oder lebende Hautzellen, gebunden an inerte Trägerpartikel, über diese nachträglich an die Oberfläche fest gebunden werden.